
МЕДИЦИНА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

УДК 612.015:616.33-006.6

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ ТКАНИ РАЗЛИЧНЫХ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМ РАКА ЖЕЛУДКА

© 2010 г. Ю.С. Сидоренко, Е.М. Франциянц, Ю.А. Геворкян, Д.А. Харагезов, М.Л. Малейко, Л.Д. Ткаля, Е.Ф. Комарова, М.М. Сальникова

Ростовский научно-исследовательский
онкологический институт,
14 линия, 63, г. Ростов-на-Дону, 344037,
rnioi@list.ru

Rostov Research
Oncological Institute,
14 Line, 63, Rostov-on-Don, 344037,
rnioi@list.ru

При исследовании ткани злокачественных опухолей желудка у 48 пациентов разного пола в возрасте от 52 до 69 лет обнаружено угнетение свободнорадикальных процессов независимо от гистологического типа опухоли. Вместе с тем обнаружены принципиальные различия изучаемого звена метаболизма ткани аденокарцином и перстневидно-клеточного рака, а также опухоли смешанной гистологической структуры.

Ключевые слова: перстневидно-клеточный рак, антиоксидантная система.

The study of malignant gastric tumours in 48 patients of both sex aged 52–69 revealed inhibition of free radical processes irrespective of tumour histologic type. At the same time we observed principal differences of the studied link of metabolism in tissue of adenocarcinomas and signet-ring cell cancer, and also tumour of mixed histologic structure.

Keywords: signet-ring cell cancer, antioxidant system.

В настоящее время перстневидно-клеточный и недифференцированный рак, а также аденокарциномы с перстневидно-клеточным компонентом занимают значительную часть в гистологической структуре злокачественных новообразований желудка. Неоднозначным остается вопрос о частоте перстневидно-клеточного рака (или его сочетания с аденокарциномой). По данным некоторых авторов, доля недифференцированных форм рака желудка, включая перстневидно-клеточный, увеличивается [1, 2]. По данным МОНИКИ им. Владимирского, за период 2000–2004 гг. частота указанных форм рака желудка составила 29,6 % от всех опухолей желудка, а с 1970 по 1974 г. – только 12,4 %. Вместе с тем выявлено тенденции к увеличению количества перстневидно-клеточного рака в исследовании, представленном ГУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», на протяжении 20 лет не отмечено увеличения его доли среди всех гистологических форм рака желудка, оставаясь на том же уровне [3].

В большинстве стран традиционно перстневидно-клеточный рак относят к группе опухолей с неблагоприятным прогнозом вследствие частого развития канцероматоза брюшины и высокого риска имплантационного метастазирования [3–5]. Эта морфологическая форма рака характеризуется диффузным ростом и преимущественно внутриклеточным слизеобразованием. И хотя клетки перстневидно-клеточного рака не образуют тубулярные структуры, функционируют они как железистые, что служит основанием для классификации опухоли как аденокарциномы. Вместе с тем, несмотря на широко используемое в онкологии поня-

тие тканевой принадлежности опухоли, Р. Lauren предложил классификацию, разграничивающую гистогенез рака желудка и его гистологическое строение, согласно которой в рамках понятия «аденокарцинома» обозначил два основных типа рака – кишечный и диффузный, выделив перстневидно-клеточный рак в отдельную категорию.

Однако до настоящего времени нет удовлетворяющего клиницистов объяснения различий в отношении прогностических факторов между перстневидно-клеточным раком и аденокарциномой различной степени дифференцировки. Очевидно, приблизиться к ответу будет возможно при сравнительном изучении метаболизма этих тканей.

В настоящее время роль дисбаланса антиокислительных факторов и активности свободнорадикального окисления липидов в канцерогенезе не оспаривается. А органы и ткани с быстро обновляющимся клеточным составом и высоким уровнем пролиферации, в частности, слизистая желудка, считаются более «подготовленными» к развитию злокачественных опухолей. В этом случае существенно возрастает вероятность их перехода из состояния нормального окислительного митогенеза в канцерогенный диапазон соотношения перекисное окисление липидов (ПОЛ) – антиоксиданты [6].

Целью настоящего исследования явилось сравнительное изучение некоторых показателей активности свободнорадикальных процессов и антиоксидантной защиты в ткани различных форм рака желудка.

Материалы и методы исследования

В основу работы положен анализ результатов исследования операционного материала, полученного от 48 больных в возрасте от 52 до 69 лет, которым было выполнено хирургическое вмешательство в радикальном объеме. Все больные имели распространенный процесс (табл. 1).

Таблица 1

Распределение больных раком желудка по распространенности процесса

Стадия	Аденокарцинома (n = 19)	Перстневидно-клеточный рак (n = 13)	Аденокарцинома+перстневидно-клеточный рак (n = 16)	Всего
T ₃ N ₀ M ₀₋₁	4	2	7	13
T ₃ N ₁₋₂ M ₀₁	3	4	4	11
T ₄ N ₀ M ₀₋₁	5	1	2	8
T ₄ N ₁₋₂ M ₀₁	5	6	2	13
T ₄ N _x M ₁	2	–	1	3

Перстневидно-клеточный рак был диагностирован в 13 случаях (27,1 %), аденокарцинома желудка – в 19 (39,6 %): у 7 больных – умеренно дифференцированная (G2) и у 12 больных – низкодифференцированная аденокарцинома (G3). У 16 пациентов (33,3 %) имело

место сочетание перстневидно-клеточного рака и аденокарциномы различной степени дифференцировки: у 5 больных с умеренно дифференцированной и у 11 больных с аденокарциномой низкой степени дифференцировки.

Во всех случаях было получено информированное письменное согласие больных на использование операционного материала для исследования в научных целях.

В образцах ткани опухоли определяли активность каталазы и супероксиддисмутазы (СОД), содержание малонового диальдегида (МДА) [7–9]. В качестве контроля использовали слизистую желудка, полученную по линии резекции при операциях по поводу острой язвы желудка. Морфологически слизистая не имела признаков воспаления.

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по t-критериями Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что уровень одного из продуктов ПОЛ – МДА в ткани злокачественных опухолей желудка вне зависимости от гистологического типа был снижен по сравнению с интактной тканью в среднем в 2,3 раза (табл. 2).

Таблица 2

Некоторые показатели свободнорадикальных процессов в ткани опухоли желудка при различных морфологических вариантах рака

Образец ткани	СОД, ед. акт./г ткани	Каталаза, нмоль/г ткани	Коэффициент СОД/каталаза	МДА, нмоль/г ткани
Интактная слизистая желудка	156,7±9,2	38,4±3,2	4,2±0,2	30,7±2,6
Аденокарцинома желудка (G2)	102,9±8,2 ¹	36,7±3,1	2,9±0,3 ¹	13,6±1,2 ¹
Аденокарцинома желудка (G3)	71,8±6,5 ^{1,2}	13,1±1,2 ^{1,2}	4,0±0,5 ^{1,2}	13,3±0,9 ¹
Перстневидно-клеточный рак желудка	53,1±2,8 ^{1,2,3}	61,9±3,5 ^{1,2}	0,96±0,02 ^{1,2,3}	11,4±1,4 ¹
Аденокарцинома желудка (G2)+перстневидно-клеточный рак желудка	54,5±2,2 ^{1,2,3}	50,9±4,4 ^{1,2}	0,88±0,07 ^{1,2,3}	12,8±0,8 ^{1,2}
Аденокарцинома желудка (G3)+перстневидно-клеточный рак желудка	56,8±4,7 ^{1,2}	51,2±3,8 ^{1,2}	1,0±0,2 ^{1,2,3}	13,5±0,9 ¹

Примечание. Достоверно по отношению: ¹ – к интактной ткани; ² – к ткани аденокарциномы желудка (G2); ³ – к ткани аденокарциномы желудка (G3-4). p₁₋₃ < 0,05.

Вместе с тем активность антиокислительных ферментов в ткани злокачественных опухолей изменялась не одинаково и не однонаправлено. В ткани умеренно дифференцированной аденокарциномы желудка активность СОД была снижена относительно показателя в интактной ткани на 34,3 %, а активность каталазы не отличалась от нормативных значений. Величина коэффициента СОД/каталаза, отражающего эффективность работы одного из естественных каскадов антиокислительных ферментов, была снижена в ткани этой опухоли на 31 % (табл. 2).

В ткани низкодифференцированной аденокарциномы активность СОД и каталазы были снижены в 2,2 и 2,9 раза соответственно по сравнению с интактной

слизистой. В этом случае величина коэффициента СОД/каталаза превосходила нормативные показатели на 28,6 %.

Ткань перстневидно-клеточного рака характеризовалась разнонаправленной активностью антиокислительных ферментов: активность СОД была снижена практически в 3 раза относительно нормативных значений, а каталазы – повышена на 61,2 %. Величина коэффициента СОД/каталаза при перстневидноклеточном раке была в 4,4 раза ниже показателя в условно интактной слизистой.

Все исследуемые показатели в ткани опухоли при сочетании в ней перстневидно-клеточного рака и аденокарциномы вне зависимости от степени ее диффе-

ренцировки достоверно не отличались от значений в ткани перстневидно-клеточного рака.

В целом можно говорить о том, что в ткани злокачественных опухолей желудка различного гистологического строения свободнорадикальные процессы были репрессированы. Вместе с тем имеются принципиальные различия изучаемого звена метаболизма ткани аденокарцином и перстневидно-клеточного рака, а также опухоли смешанной гистологической структуры. Результаты, полученные при исследовании ткани аденокарциномы различной степени дифференцировки, согласуются с данными литературы о состоянии свободнорадикальных процессов при злокачественной трансформации, росте и развитии опухоли. Относительно генерации в ткани опухоли супероксид анион-радикала существуют разные мнения. Некоторые исследования показали, что в ткани злокачественных опухолей продукция митохондриями супероксид анион-радикала, усиливающего пролиферацию клеток, не изменена, а генерация перекиси водорода, ингибирующей размножение клеток, снижена [10]. Вместе с тем некоторые авторы объясняют снижение активности СОД, в частности, ее марганцевого изофермента в опухолевых клетках, как результат ингибирования внутриклеточной продукции супероксид анион-радикала [11]. Считается также, что на ранних стадиях развития злокачественная опухоль имеет повышенный уровень антиокислительных ферментов, способствующих защите ее клеток от гибели [12]. Затем по мере роста опухоли характеризуются снижением активности всех антиоксидантов и уровня продуктов ПОЛ за счет увеличения доли насыщенных жирных кислот в мембранах клеток. Последние становятся ригидными и мало воспринимающими регуляторные сигналы центральных органов управления, но это не угнетает их жизнедеятельность [11]. Однако не только снижение уровня субстрата может регулировать активность дисмутаза. Известно, что механизм изменения активности СОД может быть обусловлен активацией протеолитических ферментов, способствующих изменению работы генов, их кодирующих. Другие механизмы, влияющие на активность СОД, могут быть связаны либо с точечными мутациями, изменяющими частоты сайтов действия, либо с метилированием внешнего цитозина в полипептидной цепи фермента [13].

В ткани перстневидно-клеточного рака и опухоли, сочетающей аденокарциному и перстневидно-клеточный рак, активность СОД была подавлена более выражено, чем в ткани аденокарциномы. Активность каталазы при этом значимо превосходила показатели как в интактной слизистой – в 1,6 и 1,3 раза соответственно, так и в ткани низкодифференцированной аденокарциномы – в 4,7 и 3,8 раза. И это происходило на фоне значимо низкого образования продуктов ПОЛ. Очевидно, что приоритетным действием каталазы в данном случае является не ее активность как фермента-антиоксиданта. Возникает вопрос: что обеспечивает повышенная активность каталазы в ткани, имеющей полный или частичный клеточный состав перстневидно-клеточного рака?

Несмотря на то что каталаза находится практически во всех клетках аэробных организмов, до сих пор

ее роль по образному выражению Ленинжера остается «вечной тайной природы» [14]. Однако в последние годы стала хорошо известна функция этого фермента, связанная с участием в процессах энергообеспечения, в частности, окислительного фосфорилирования – процесса, связанного с утилизацией неорганического фосфата с образованием макроэргов. Упрощение морфологической структуры клетки, что присуще злокачественным опухолям, влечет за собой снижение энергетического уровня вследствие уменьшения количества митохондрий. Наступает резкий дефицит энергии, все высокодифференцированные функции клетки, требующие больших энергетических затрат, подавляются, а вся имеющаяся энергия расходуется на одну функцию – деление. При этом происходит частичная перестройка белкового синтеза, свойственного животной клетке, на путь, присущий растительной клетке, лишенной регулирующего влияния со стороны нервной и эндокринной систем [15].

Мы предположили, что в случае перстневидно-клеточного рака функциональная перестройка идет еще «дальше» назад в филогенетическом отношении, постепенно превращая эту опухоль в подобие первых многоклеточных, а вернее в клеточную систему с присущей ей полной автономией секреторных, сократительных и координирующих функций. И в такой системе каталаза выполняет функцию запасаания энергии в виде макроэргов. Это предположение требует дальнейшего подтверждения, но вполне имеет право на существование.

Литература

1. Мерабишвили В.М. Рак желудка: эпидемиология, профилактика, оценка эффективности лечения на популяционном уровне // Практическая онкология. 2001. № 3 (7). С. 3–8.
2. Preferential loss of Fhit expression in signet-ring cell and Krukenberg subtypes of gastric cancer / Y.T. Chang [et al.] // Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology. 2002. Vol. 82, № 9. P. 1201–1208.
3. Перстневидно-клеточный рак желудка: клинико-морфологические аспекты, результаты хирургического лечения и прогноз / С.Н. Неред [и др.] // Вопросы онкологии. 2006. № 3. С. 294–300.
4. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А., Локтионова О.В. Закономерности развития рецидивов и метастазов перстневидно-клеточного рака желудка после комбинированного и хирургического лечения // Вопросы онкологии. 2007. № 5. С. 538–543.
5. Локтионова О.В. Предоперационная лучевая терапия в комбинированном лечении перстневидно-клеточного рака желудка: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Обнинск, 2009.
6. Лю Б.Н. Старение, возрастные патологии и канцерогенез (кислородно-перекисная концепция). Алматы, 2003. 808 с.
7. Метод определения активности каталазы / М.А. Корольюк [и др.] // Лаб. дело. 1988. № 1. С. 16–18.
8. Beauchamp C., Fridovich I. Superoxide dismutase: Improved assays and assay applicable to acrylamide gels // Anal. Biochem. 1971. Vol. 44. P. 276–281.
9. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М., 1972. 252 с.
10. Galeotti T., Borello S., Masotti L. Oxy-radical sources, scavenger systems and membrane damage in cancer cell // Oxygen radicals: Systemic Events and Disease Processes. Basel, 1990. P. 129–148.

11. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания. / Е.Б. Меньщикова [и др.] Новосибирск, 2008. 283 с.
12. Пескин А.В. Взаимодействие активного кислорода с ДНК // Биохимия. 1997. Т. 62, вып. 12. С. 1571–1578.
13. Bianchi M.S., Bianchi N.O., Bolzan A.D. Superoxide dismutase activity and superoxide dismutase – I gene metylation in normal and tumoral human breast tissues // Cancer Genet. and Cytogenet. 1992. Vol. 59, № 1. P. 26–29.
14. Манойлов С.Е. Роль каталазы в энергетическом обмене. // Межвузовский сборник научных работ. Йошкар-Ола, 1981. С. 237–254.
15. Манойлов С.Е. Биохимические основы злокачественного роста. Л., 1971. 229 с.

Поступила в редакцию

6 апреля 2010 г.
